

Ocena krótkoterminowej skuteczności telmisartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u 6985 pacjentów

Short-term efficacy of telmisartan in antihypertensive treatment in 6985 patients

Summary

Background Antihypertensive treatment-associated cardiovascular protection is to a large extent a function of blood pressure reduction. Current study aimed at assessing a short-term antihypertensive efficacy of telmisartan — an angiotensin-II type 1 receptor blocker. The study was an open, nine-week observation of hypertensive patients in whom treatment with telmisartan 40 to 80 mg/d was introduced. We assessed an impact of telmisartan on blood pressure measured conventionally in the office and obtained by self-measurements at patients' home. We also checked the impact the therapy had on one-week frequency of morning and evening self-measurements above the 130/85 mm Hg cut-off.

Material and methods Average age of 6985 patients (49.5% men) was 56.3 (\pm 12.1) years. Baseline office blood pressure averaged 161/95 (\pm 13/8) mm Hg, and baseline self-measured blood pressure averaged 158/94 (\pm 14/8) mm Hg. Percentage of self-measurements exceeding 130/85 mm Hg was 46 in the morning and 43 in the evening. Average dose of telmisartan was 50.3 (\pm 17.6) mg, and 23.7% of patients received hydrochlorothiazide.

Results Office blood pressure fell by 23/11 mm Hg (systolic/diastolic), and self-measured by 28/14 mm Hg ($p < 0.0001$). The percentage of morning and evening self-measured blood pressures exceeding the threshold fell to 13 and 9, respectively. In the stratified analyses, sex and age did not differentiate the antihypertensive response. The effect was not inferior in patients with complicated hyper-

tension, smokers, diabetics, and obese subjects. The effect was proportional to level of baseline blood pressure ($p < 0.0001$). In two patients we observed transient elevation of renal function parameters which required drug withdrawal.

Conclusion In conclusion, in nine-week observation, telmisartan proved to be an effective and safe antihypertensive medication.

key words: hypertension, antihypertensive treatment, telmisartan, home blood pressure measurement

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 1, pages 12–19.

Wstęp

Zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w następstwie leczenia przeciwnadciśnieniowego odbywa się głównie poprzez obniżenie samego ciśnienia tętniczego [1]. W dalszej kolejności pewną rolę odgrywają pozahipotensyjne właściwości leków. Spośród leków stosowanych obecnie w terapii nadciśnienia tętniczego szczególna rola przypada lekom działającym poprzez blokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron [2]. Udowodniono, że zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), jak i leki blokujące receptory typu pierwszego (1) dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) znacząco obniżają ciśnienie tętnicze oraz przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, co znalazło odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych [2]. Szczególnie podkreśla się rolę sartanów, które dodatkowo korzystnie wpływają na zachowanie funkcji nerek [3]. Telmisartan jest lekiem

Adres do korespondencji: dr med. Jerzy Gąsowski
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 424–88–00, faks: (012) 424–88–54
email: jerzy.gasowski@wp.pl

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

z grupy ARB. Cechuje się korzystnym profilem działania hipotensyjnego utrzymującym się przez 24 godziny już po jednorazowym podaniu [4, 5]. Ma to istotne znaczenie zwłaszcza w aspekcie konieczności zabezpieczenia za pomocą efektu hipotensyjnego wczesnych godzin porannych, kiedy to w okresie wzmożonej aktywacji współczulnej dochodzi do gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego [6]. W tym czasie odnotowuje się zwiększoną zapadalność na takie powikłania nadciśnienia tętniczego, jak ostry zespół wieńcowy czy udar mózgu [7]. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego, o ile są wykonywane przy użyciu wystandaryzowanego sprzętu, mogą stanowić dobrą metodę służącą ocenie skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego, a dokonywane w godzinach porannych — przed podaniem kolejnej dawki leku — mogą służyć ocenie skuteczności 24-godzinnej [8]. Celem omawianego badania była ocena 24-godzinnej skuteczności przeciwnadciśnieniowej telmisartanu po 9 tygodniach leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Badana populacja

Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkowe, otwarte, nieinterwencyjne (z pełną wiedzą i kontrolą lekarza nad prowadzoną terapią, bez stosowania jakichkolwiek ponadstandardowych procedur, z wykorzystaniem preparatów zarejestrowanych do stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego na terenie Rzeczypospolitej Polskiej), obserwacyjne, mające określić skuteczność przeciwnadciśnieniową oraz bezpieczeństwo stosowania telmisartanu. Do badania miały być włączone osoby w wieku co najmniej 18 lat z samoistnym nadciśnieniem tętniczym stopnia 1. i 2. (świeżo rozpoznane nadciśnienie) lub chorzy z leczonym nadciśnieniem tętniczym, u których wartości ciśnienia, mimo stosowanej terapii, nie obniżyły się poniżej 140/90 mm Hg. Kryteriami wykluczającymi z badania były: ciąża i laktacja, cholestaza, ciężka niewydolność wątroby lub nerek, znana nadwrażliwość na telmisartan lub inne składniki preparatu Micardis.

Pomiary ciśnienia tętniczego oraz pomiary antropometryczne

W trakcie obserwacji w gabinecie lekarskim ciśnienie tętnicze było mierzone trzykrotnie podczas każdej wizyty. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, pomiary wykonywano u osoby w pozycji siedzącej, po co najmniej 5-minutowym odpoczynku. Między

kolejnymi pomiarami zachowano odstępy co najmniej 2 minut. Pomiary wykonywano na ramieniu niedominującym, przy użyciu wystandaryzowanego sfigmomanometru rtęciowego, z dokładnością do 2 mm Hg. W analizie użyto wartości średnich dla każdej wizyty. W tygodniu poprzedzającym wprowadzenie do leczenia telmisartanu oraz w ostatnim, dziewiątym tygodniu obserwacji, u pacjentów przeprowadzono domowe pomiary ciśnienia tętniczego. Dokonano ich za pomocą półautomatycznego oscylometrycznego aparatu Omron 705 IT, wyposażonego we wbudowaną pamięć. Pacjenci byli przeszkoleni w zakresie właściwej techniki pomiaru. Pomiarów dokonywano w godzinach porannych przed podaniem leku (standardowo między godziną 6.00 rano a 12.00 w południe) oraz wieczorem. Każdorazowo pacjent dokonywał dwóch pomiarów w odstępie 3 minut (po dwa pomiary rano i wieczorem). Na podstawie wykonywanych pomiarów lekarz odnotowywał w formularzu pacjenta liczbę pomiarów porannych i wieczornych przekraczających próg 135/85 mm Hg. Ponadto każdego pacjenta zważono oraz zmierzono jego wzrost. Na tej podstawie wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

Dane kwestionariuszowe

Od każdego pacjenta zebrano wywiad odnośnie historii choroby. W szczególności dotyczył on powikłań nadciśnienia tętniczego oraz występowania chorób towarzyszących i uszkodzeń narządowych. Wywiad ten uzupełniono o dane z ambulatoryjnej historii choroby. Ponadto zebrano dane na temat dotychczas stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie podlegające obserwacji

U pacjentów z nowo rozpoznanym nadciśnieniem lub w razie nieskuteczności stosowanej dotąd terapii lekarz prowadzący mógł włączyć telmisartan w dawce 40–80 mg, w razie potrzeby w połączeniu z hydrochlorotiazylem (12,5–50 mg/d.) lub innymi, poza-protokołowymi, lekami przeciwnadciśnieniowymi. Okres terapii w ramach badania wynosił 9 tygodni, po których lekarz wraz z pacjentem mogli zdecydować o kontynuowaniu leczenia lub jego zmianie.

Punkty końcowe

Pierwotnym punktem końcowym była liczba pomiarów domowych w godzinach porannych powyżej wartości progowej 135/85 mm Hg. Wtórnymi punktami końcowymi były: redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinecie oraz osiągnięcie kontroli ciśnienia w pomiarze gabinetowym (wartości < 140/90 mm Hg).

Analiza statystyczna

Zarządzanie bazą danych oraz analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu SAS (SAS Institute, Cary, NC), wersja 9.1. Średnie porównano za pomocą testu *t*-Studenta, a proporcje — testu χ^2 . Trendy liniowe w podgrupach pacjentów z nadciśnieniem 1.–3. stopnia testowano przy użyciu analizy wariancji (PROC GLM). W celu potwierdzenia stwierdzanych zależności przeprowadzono analizę regresji z krokowym doбором zmiennych niezależnych.

Wyniki

Charakterystyka pacjentów

Spśród 8796 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu w 638 centrach, 6985 (79,4%) zostało włączonych do badania. Przeciętny wiek chorych (odchylenie standardowe) wynosił 56,3 (\pm 12,1) roku. W grupie badanej mężczyźni stanowili 49,6%. Przeciętna masa ciała wynosiła 79,7 (\pm 13,9) kg, a wzrost 170,0 (\pm 8,7) cm. Przeciętny BMI wynosił 27,5 (\pm 4,4) kg/m². Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze podczas wizyty przesiewowej wynosiło 160,8/95,4 (\pm 13,1/7,6) mm Hg. Wartości ciśnienia podczas tego pomiaru były istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,0001$) od wartości uzyskiwanych podczas drugiej wizyty, w trakcie której pacjentom włączano do terapii telmisartan. Ciśnienie w pomiarze domowym (średnia z 24 pomiarów dokonywanych dwa razy dziennie w ciągu tygodnia) wynosiło 158,9/94,1 (\pm 13,6/7,7) mm Hg i było niższe ($p < 0,0001$) od ciśnień gabinetowych podczas wizyty przesiewowej. W trakcie obserwacji 593 pacjentów (8,5%) miało zwiększoną dawkę telmisartanu, a 175 pacjentów (2,5%) wymagało redukcji dawki. U 6271 pacjentów (89,0%) podczas badania była utrzymana stała dawka telmisartanu. U 5 pacjentów doszło w trakcie obserwacji do rozwoju przejściowych działań niepożądanych (nudności, zawroty głowy, bóle kostno-stawowe), w tym u 2 chorych do przejściowego umiarkowanego wzrostu parametrów nerkowych, wymagającego odstawienia leku.

Po zakończeniu badania u 6511 chorych (93,2%) utrzymano leczenie telmisartanem. Spośród osób, u których nie przedłużono stosowania leku, w przypadku 7 jako powód podano brak skuteczności, a w przypadku 3 — działania niepożądane. Charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym w trakcie leczenia telmisartanem

Podczas obserwacji ciśnienie tętnicze mierzone w trakcie wizyty w gabinecie lekarskim znamienne obniżyło się pod wpływem leczenia telmisartanem (tab. II).

Tabela I. Wyjściowa charakterystyka pacjentów — powikłania i leczenie

Table I. Patients characteristics at baseline — complications and treatment

Charakterystyka (n = 6985)	
Powikłania nadciśnienia (%)	33,8
Choroba niedokrwienna serca	23,4
Przebyty incydent naczyniowo-mózgowy	3,0
Niewydolność serca	6,8
Albuminuria	1,7
Przerost lewej komory serca	16,6
Choroba niedokrwienna serca w rodzinie	18,8
Palenie tytoniu	31,8
Spożywanie alkoholu	7,1
Choroby współistniejące	
Cukrzyca	17,0
Dyslipidemia	40,6
COPD	3,9
Nadciśnienie leczone	60,6
β -adrenolityki	30,5
Diuretyki	28,4
ARB	2,9
Inhibitory ACE	38,2
Antagoniści wapnia	15,6

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) — przewlekła obturacyjna choroba płuc

W celu zmniejszenia błędów związanego ze zjawiskiem regresji do średniej za punkt wyjściowy przyjęto ciśnienie tętnicze stwierdzone podczas drugiej wizyty. W analizie przeprowadzonej w podgrupach w zależności od mediany wieku, płci, mediany BMI, palenia tytoniu oraz wywiadu w kierunku powikłań nadciśnienia nie wykazano różnic w osiągniętym efekcie przeciwnadciśnieniowym telmisartanu (ryc. 1). Efekt przeciwnadciśnieniowy był tym silniejszy, im wyższy był stwierdzany wyjściowo stopień nadciśnienia tętniczego (ryc. 2). Spadek ciśnienia przełożył się na uzyskanie kontroli ciśnienia skurczowego w pomiarze gabinetowym u 83,4% leczonych, kontroli ciśnienia rozkurczowego w pomiarze gabinetowym u 91,8% leczonych i kontroli w zakresie obu komponent ciśnienia u 80,2% leczonych. U żadnego z pacjentów ciśnienie w pomiarze gabinetowym nie obniżyło się podczas obserwacji poniżej 100/50 mm Hg. Potwierdzenie powyższych rezultatów uzyskano, modelując spadki ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym jako funkcję ocenianych charakterystyk klinicznych z zastosowaniem modelu regresji z krokowym doбором zmiennych niezależnych.

Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarze domowym w trakcie leczenia telmisartanem

Podczas obserwacji ciśnienie tętnicze uśrednione na podstawie prowadzonych przez tydzień pomia-

Tabela II. Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym i domowym oraz ich zmiana w okresie obserwacji u 6985 pacjentów**Table II.** Office and self-measured blood pressures (baseline and change to last visit) in 6985 patients

	Średnia (SD)	Delta (SD) w stosunku do W5	Wartość p (delta)
Ciśnienie gabinetowe, W1 — badanie przesiewowe [mm Hg]			
— skurczowe	160,8 (13,1)	—	—
— rozkurczowe	95,4 (7,6)	—	—
Ciśnienie gabinetowe, W2 [mm Hg]			
— skurczowe	153,9 (13,4)	-22,9 (13,3)	< 0,0001
— rozkurczowe	91,0 (8,3)	-10,9 (8,4)	< 0,0001
Ciśnienie domowe, W2 [mm Hg]			
— skurczowe	158,9 (13,6)	-27,8 (13,8)	< 0,0001
— rozkurczowe	94,1 (7,7)	-14,0 (8,4)	< 0,0001
Liczba pomiarów domowych powyżej normy, W2			
— rano	6,5 (3,3)	-5,0 (3,2)	< 0,0001
— wieczorem	6,0 (3,3)	-4,7 (3,2)	< 0,0001

rów domowych znacząco obniżyło się pod wpływem leczenia telmisartanem (tab. II). W analizie przeprowadzonej w podgrupach w zależności od mediany wieku oraz od płci nie wykazano różnic w osiągniętym efekcie przeciwnadciśnieniowym telmisartanu. Zaobserwowano jednak nieznacznie istotną statystycznie tendencję do bardziej nasilonego efektu w odniesieniu do ciśnienia skurczowego u osób z BMI powyżej mediany ($27,1 \text{ kg/m}^2$), do bardziej nasilonego efektu w zakresie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego u palaczy oraz osób z powikłaniami nadciśnienia tętniczego (ryc. 1). Efekt przeciwnadciśnieniowy był tym silniejszy, im wyższy był wyjściowo stwierdzany stopień nadciśnienia tętniczego (ryc. 2). Spadek ciśnienia przełożył się na uzyskanie kontroli ciśnienia skurczowego w pomiarze domowym u 64,8% leczonych, kontroli ciśnienia rozkurczowego w pomiarze domowym u 76,6% leczonych i kontroli w zakresie obu komponent ciśnienia u 57,2% leczonych. U żadnego z pacjentów ciśnienie w pomiarze domowym nie obniżyło się podczas obserwacji poniżej 100/50 mm Hg. Potwierdzenie powyższych rezultatów uzyskano, modelując spadki ciśnienia tętniczego w pomiarze domowym jako funkcję ocenianych charakterystyk klinicznych z zastosowaniem modelu regresji z krokowym doborem zmiennych niezależnych.

Wpływ leczenia na normalizację ciśnienia tętniczego w godzinach porannych i wieczornych — na podstawie pomiarów domowych

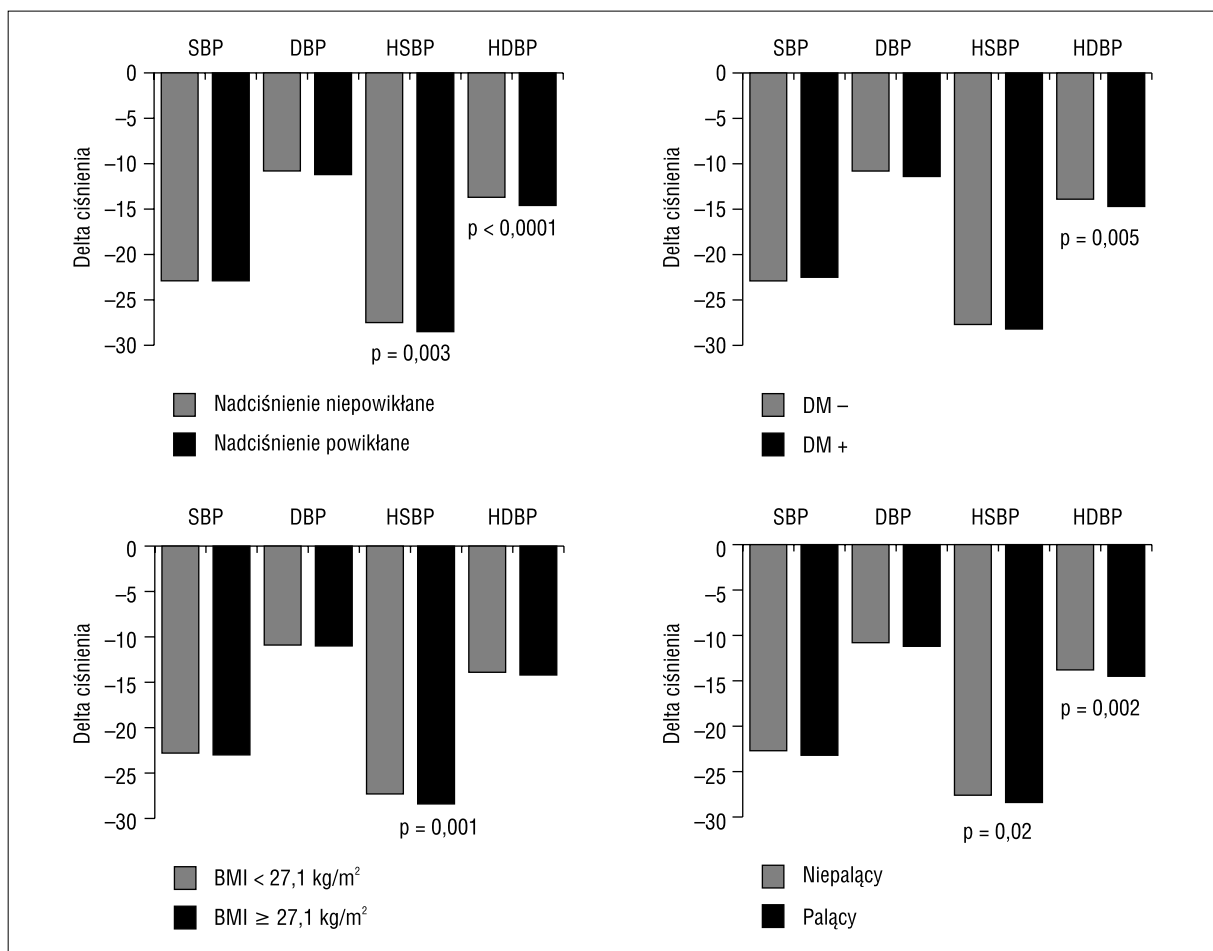
U 4833 chorych na początku i na końcu obserwacji zebrano dane na temat liczby pomiarów domowych przekraczających wartości 130/85 mm Hg, osobno dla godzin porannych i wieczornych. Wyj-

ściowo, przeciętnie $6,5 (\pm 3,3)$ pomiarów w godzinach porannych i $6,0 (\pm 3,3)$ pomiarów w godzinach wieczornych przekraczało punkt odcięcia dla nadciśnienia tętniczego. Po okresie 9 tygodni leczenia telmisartanem liczby te spadły odpowiednio o 5,0 ($\pm 3,2$) i 4,7 ($\pm 3,2$) pomiary ($p < 0,0001$) (ryc. 3).

Dyskusja

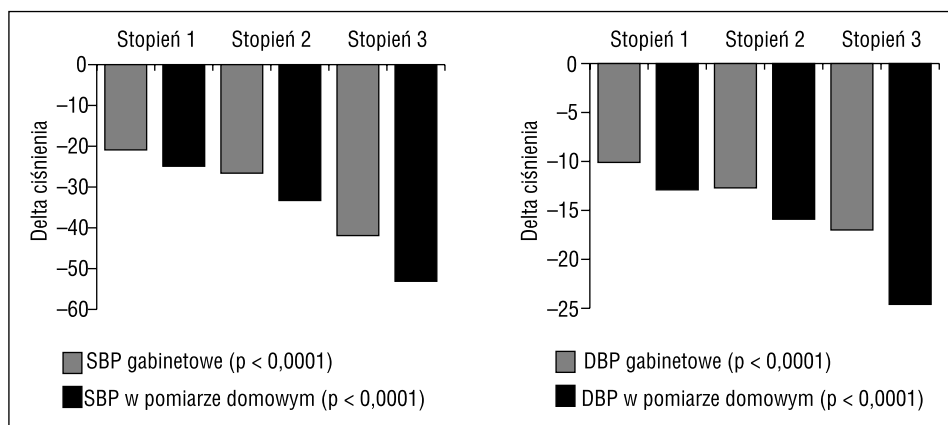
Autorzy niniejszej pracy w przedstawionej analizie wykazali, że 9-tygodniowa terapia telmisartanem, lekiem z grupy ARB, skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem. Dla wartości ciśnień w pomiarze gabinetowym efekt przeciwnadciśnieniowy nie zależał od płci i wieku, BMI, powikłań nadciśnienia i palenia tytoniu. W przypadku wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego pochodzących z pomiaru domowego u osób uprzednio leczonych, palaczy, osób z powikłaniami oraz otyłych efekt leczenia był nieznacznie bardziej zaznaczony. Zarówno dla ciśnienia gabinetowego, jak i domowego efekt był wprost zależny od wyjściowego poziomu ciśnienia tętniczego. Wykorzystanie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego przy użyciu wystandaryzowanego sprzętu do oceny skuteczności leczenia pozwoliło na wykazanie skuteczności preparatu podawanego raz dziennie w obniżaniu ciśnienia w godzinach porannych.

Niniejsze badanie, przeprowadzone z udziałem grupy pacjentów znacznie przewyższającej liczebnością grupy opisywane w większości poprzednich opracowań, w niezależny sposób potwierdza dane uzyskane z wcześniejszych badań. W badaniu przeprowadzonym w grupie 2121 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym telmi-



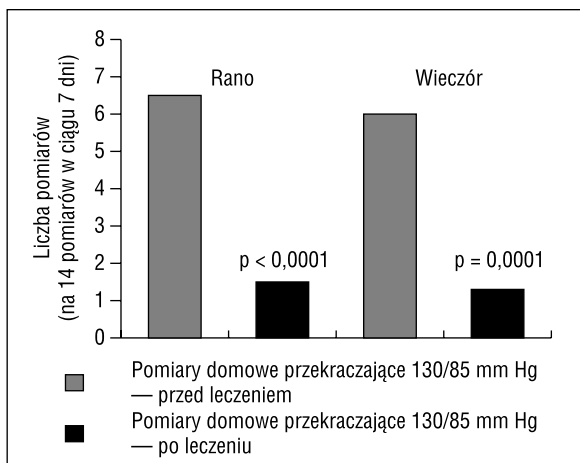
Rycina 1. Efekt przeciwnadciśnieniowy telmisartanu w zależności od powikłań nadciśnienia, obecności cukrzycy (DM+), otyłości oraz palenia tytoniu. Ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym: SBP — skurczowe; DBP — rozkurczowe. Ciśnienie tętnicze w pomiarze domowym: HSBP — skurczowe; HDBP — rozkurczowe. Delta ciśnienia — spadek ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia [mm Hg]

Figure 1. The antihypertensive effect (change from baseline, mm Hg) of telmisartan according to complications, diabetes, obesity and smoking status. Office blood pressures: SBP — systolic, DBP — diastolic. Self-measured (home) blood pressures: HSBP — systolic, HDBP — diastolic



Rycina 2. Efekt przeciwnadciśnieniowy telmisartanu w zależności od stopnia nadciśnienia. SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Wartości p dla trendów liniowych. Delta ciśnienia — spadek ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia [mm Hg]

Figure 2. The antihypertensive effect (change from baseline, mm Hg) of telmisartan according to stage of hypertension. SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure. P-values are for linear trend



Rycina 3. Liczba pomiarów domowych, w których wartości ciśnienia tętniczego przekraczały 130/85 mm Hg na początku i na końcu obserwacji

Figure 3. Number of self-measurements exceeding the 130/85 mm Hg threshold (morning and evening) at baseline and after 9 weeks

sartan podawano w dawkach 40–80 mg/dobę jako pierwszy lek przeciwnadciśnieniowy lub jako dodatek do stosowanego leczenia. Po 12 tygodniach obserwacji osiągnięto obniżenie ciśnienia tętniczego przed podaniem kolejnej dawki leków o 20,2/11,8 mm Hg (odpowiednio ciśnienie skurczowe i rozkurczowe) [4]. Obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą telmisartanu nie wpływa niekorzystnie na funkcję nerek [9]. U 82 chorych z umiarkowaną, zaawansowaną i skrajną niewydolnością nerek (chorzy hemodializowani) badano wpływ podawania 80 mg telmisartanu raz dziennie. We wszystkich grupach uzyskano znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego, co oznaczało osiągnięcie celu terapii (dla ciśnienia skurczowego/rozkurczowego) odpowiednio u 66,7/59,3%, 70,4/63,0% oraz u 92,9/71,4% pacjentów [9]. Co ważne, jedynie u dwóch chorych w tej grupie obciążonej nefrologicznie zanotowano istotne pogorszenie funkcji nerek [9]. U pacjentów obarczonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem powikłań, jakimi są chorzy na nadciśnienie i cukrzycę, telmisartan nie tylko skutecznie obniżał ciśnienie tętnicze, ale też zmniejszał proteinurię [3]. W prezentowanym badaniu u pacjentów bez obciążeń nefrologicznych jedynie 2 chorych w grupie 6985 doznało istotnego pogorszenia w zakresie parametrów nerkowych, które wymagałoby wstrzymania prowadzonego leczenia. Poziom osiągniętej w tym badaniu kontroli przeciwnadciśnieniowej wynosił 80,2% (łącznie dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pomiarze gabinetowym). Potwierdza to wcześniej uzyskane dane. U 888 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono, że telmisartan z dodatkiem hy-

drochlorotiazydu lub bez niego jest w stanie w znacznym stopniu doprowadzić do normalizacji ciśnienia (84,4% w całej grupie i 89,0% w grupie wymagającej jedynie telmisartanu) [10]. W badanej grupie efekt przeciwnadciśnieniowy telmisartanu był podobny u chorych z cukrzycą i bez niej, a także u pacjentów z powikłaniami nadciśnienia tętniczego i bez nich. Telmisartan okazał się co najmniej tak samo skuteczny u palaczy, jak u osób niepalących, co jest szczególnie ważne, ponieważ uważa się, że palenie tytoniu może być czynnikiem predysponującym do oporności nadciśnienia na leczenie [11]. Odpowiednia redukcja ciśnienia tętniczego ma szczególne znaczenie u osób palących, ponieważ protekcja sercowo-naczyniowa uzyskana u tych chorych podczas adekwatnego leczenia obniżającego ciśnienie jest zwykle mniejsza niż u niepalących. Dotyczy to zwłaszcza antagonistów wapnia [12] i β -adrenolityków [13, 14]. Warty podkreślenia jest fakt, że w grupie badanej przez autorów stosowane podczas ostatniej wizyty dawki telmisartanu w grupie palących ($49,6 \pm 17,2$ mg) były podobne do stosowanych u niepalących ($50,6 \pm 17,8$ mg). Podobny odsetek chorych w obu podgrupach przyjmował hydrochlorotiazyd (23,5 vs. 23,9%).

Autorzy w prezentowanym badaniu, bazując na dostępnych metodach, w grupie chorych o znacznej liczebności wykazali dużą skuteczność telmisartanu w redukcji ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby, a więc w okresie wieczornym oraz porannym — odpowiadającym ciśnieniu przed kolejnym podaniem leku (*trough*). Podobne dane uzyskano wcześniej dla telmisartanu (z użyciem zarówno pomiarów domowych, jak i 24-godzinnego monitorowania ciśnienia) w porównaniu z innymi lekami. Telmisartan okazał się pod tym względem co najmniej równie skuteczny jak enalapril [15–17], lisinopril [18], perindopril [19] oraz ramipril [20, 21]. Okazał się on również skuteczniejszy od eprosartanu w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wiązał się z korzystniejszym profilem metabolicznym [22]. W jednym z mniejszych ($n = 70$) badań wykazano, że adekwatnie dawkowany inny lek z grupy sartanów (walsartan) może być co najmniej równie skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, jednak nawet wtedy profil dobowy był korzystniejszy w przypadku telmisartanu [23]. Ten fakt potwierdzono niezależnie w większych grupach chorych [24, 25]. Równie korzystnie wypada porównanie telmisartanu z dihydropirydynowymi antagonistami wapnia [26–28] oraz lekami β -adrenolitycznymi [29]. Wyników badania autorów niniejszej pracy nie można analizować niezależnie od jego potencjalnych niedociągnięć. Po pierwsze, jako badanie otwarte, bez losowo dobranej grupy kontrolnej, ma ono wyjścio-

wo mniejszą wagę dowodową. Jednak prezentowane wyniki w znacznym stopniu potwierdzają wyniki wyżej omówionych badań o podobnym założeniu, gdzie telmisartan był porównywany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Kolejnym potencjalnym słabym punktem tego badania jest fakt, że prezentowane analizy porównawcze są analizami *post hoc*. Jednak większość z analizowanych porównań nie osiągnęła istotności statystycznej, a te, w przypadku których istotność została osiągnięta, cechowały się nieznaczną różnicą wartości ciśnienia dla badanych podgrup. Wreszcie, słabością badania jest liberalne traktowanie kryteriów włączenia przez lekarzy prowadzących pacjentów w swoich ośrodkach, zwłaszcza w aspekcie kryterium ciśnieniowego. Mimo jasno sformułowanego wykluczenia dotyczącego chorych z nadciśnieniem 3. stopnia, pacjenci tacy znaleźli się w grupie badanej. Jednak ze względu na otwarty i nieinterwencyjny charakter badania, w związku z faktem, że stosowany lek jest dopuszczony do leczenia wszystkich form nadciśnienia tętniczego, jak również przyjmując za istotne z etycznego punktu widzenia wykorzystanie istotnej poznawczo informacji, której zebranie wymagało wysiłku organizacyjnego ze strony lekarzy, a także zaangażowania ze strony pacjentów, postanowiono w ostatecznej analizie uwzględnić dane pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia. Bazując na zebranych danych wykazano, że w badanej grupie stopień redukcji ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) wzrastał z nasileniem nadciśnienia tętniczego. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia świadczące o tym, że stopień redukcji ciśnienia tętniczego zależy od jego wartości wyjściowych [30].

Podsumowując, na podstawie przeanalizowanych danych oraz dostępnego piśmiennictwa, należy stwierdzić, że telmisartan jest skutecznym lekiem hipotensyjnym, którego efekt przeciwnadciśnieniowy utrzymuje się przez 24 godziny przy dawkowaniu raz dziennie. Wydaje się, że działanie to jest niezależne od profilu klinicznego pacjentów i nie jest obciążone poważnymi działaniami ubocznymi.

Przeprowadzona przez autorów niniejszej pracy analiza nie dawała możliwości oceny potencjalnego wpływu uzyskanej redukcji ciśnienia na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Wszelkie spekulacje na ten temat muszą być w każdym przypadku interpretowane bardzo ostrożnie. Jednak opierając się na danych z piśmiennictwa [31], przy założeniu, że obserwowana w całej badanej populacji redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego o 23 mm Hg zostałaby długotrwale utrzymana, można prognozować zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego o około 25%, a ryzyka połączonych incydentów sercowo-naczyniowych o około 45% [31]. Ostatecznych

danych na temat skuteczności telmisartanu w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego dostarczą spodziewane wiosną 2008 roku wyniki badania *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), w którym ochronny wpływ tego leku jest porównywany z ochronnym wpływem ramiprilu w populacji pacjentów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [32].

Podziękowania

Powyższa analiza nie byłaby możliwa bez zaangażowania lekarzy w poszczególnych centrach, a także bez udziału ich pacjentów. Sponsorem badania była firma Boehringer Ingelheim Polska. Prezentowana analiza powstała częściowo dzięki niezobowiązującemu grantowi edukacyjnemu firmy Boehringer Ingelheim Polska.

Streszczenie

Wstęp Efekt ochronny związany z leczeniem przeciwnadciśnieniowym dotyczy głównie obniżania ciśnienia tętniczego. Prezentowane badanie miało na celu ocenę krótkoterminowej skuteczności przeciwnadciśnieniowej telmisartanu — długodziałającego leku blokującego receptory typu pierwszego dla angiotensyny II. Badanie było otwartą, nieinterwencyjną, 9-tygodniową obserwacją pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których do leczenia włączono 40–80 mg telmisartanu. Oceniano skuteczność leku w obniżaniu ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym oraz w pomiarach domowych, a także wpływ leczenia na liczbę pomiarów domowych przekraczających w ciągu tygodnia wartości progowe (130/85 mm Hg) w godzinach porannych i wieczornych.

Materiał i metody Przeciętny wiek 6985 pacjentów (mężczyźni — 49,5%) wyniósł 56,3 ($\pm 12,1$) roku. Wyjściowe ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym wynosiło 161/95 ($\pm 13/8$) mm Hg, a w pomiarze domowym — 158/94 ($\pm 14/8$) mm Hg. Odsetek pomiarów domowych przekraczających 130/85 mm Hg wynosił 46% w godzinach porannych i 43% w godzinach wieczornych. Przeciętna dawka telmisartanu na końcu obserwacji wynosiła 50,3 ($\pm 17,6$) mg, zaś 23,7% chorych przyjmowało hydrochlorotiazyd.

Wyniki Ciśnienie tętnicze gabinetowe obniżyło się o 23/11 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe), a w pomiarze domowym o 28/14 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe) ($p < 0,0001$). Odsetek pomiarów domowych przekraczających próg odcięcia zmniejszył się do 13% w godzinach porannych i do 9% w godzinach wieczornych. Według analizy w podgrupach, płeć i wiek nie wpływały na osiągnięty efekt. Efekt przeciwnadciśnieniowy nie był mniejszy u chorych z nadciśnie-

niem tętniczym powikłanym, osób palących, chorych na cukrzycę i osób otyłych. Efekt był tym większy, im wyższe było wyjściowe ciśnienie tętnicze ($p < 0,0001$). U dwóch osób stwierdzono przejściowy wzrost parametrów nerkowych wymagający odstawienia leku.

Wnioski W 9-tygodniowej obserwacji telmisartan okazał się skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie przeciwnadciśnieniowe, telmisartan, domowy pomiar ciśnienia

Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 1, strony 12–19.

Piśmiennictwo

1. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1055–1076.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187 (abstract).
3. Rysava R., Tesar V., Merta M. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press. Monit.* 2005; 10: 207–213.
4. Ingino C., Farsang C., Laucevicus A., Bergovec M. An open-label study investigating the efficacy and safety of 12–96 weeks of telmisartan treatment in patients with hypertension. *J. Int. Med. Res.* 2003; 31: 561–574.
5. Sharpe M., Jarvis B., Goa K.L. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61: 1501–1529.
6. Meredith P.A. Optimal dosing characteristics of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 7K–12K.
7. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. i wsp. Morning surge in blood pressure as predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406.
8. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. i wsp. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J. Hypertens.* 2005; 23: 697–701.
9. Sharma A.M., Hollander A., Koster J. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2005; 63: 250–257.
10. Freytag F., Holwerda N.J., Karlberg B.E., Meinicke T.W., Schumacher H. Long-term exposure to telmisartan as monotherapy or combination therapy: efficacy and safety. *Blood Press.* 2002; 11: 173–181.
11. Goldman J., Klinger M. Effect of smoking on the course of essential hypertension: a follow-up study of a group composed predominantly of women. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7: 1280–1284.
12. Wang J.G., Staessen J.A., Fagard R., Gong L., Liu L. Risks of smoking in treated and untreated older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 187–192.
13. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1985; 291: 97–104.
14. Materson B.J., Reda D., Freis E.D., Henderson W.G. Cigarette smoking interferes with treatment of hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 2116–2119.
15. Amerena J., Pappas S., Ouellet J.P., Williams L., O'Shaughnessy D. ABPM comparison of the anti-hypertensive profiles of telmisartan and enalapril in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J. Int. Med. Res.* 2002; 30: 543–552.
16. Chen J.H., Cheng J.J., Chen C.Y. i wsp. Comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan 40 mg vs. enalapril 10 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, double-blind study in Taiwanese patients. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004; 29–34.
17. Karlberg B.E., Lins L.E., Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT₁ receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. TEES Study Group. *J. Hypertens.* 1999; 17: 293–302.
18. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., Mountokalakis T.D. Blood pressure and pulse pressure-lowering effects, trough:peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 42: 491–496.
19. Ragot S., Ezzaher A., Meunier A., Poterre M., Bourkaib R., Herpin D. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 865–873.
20. Gosse P., Neutel J.M., Schumacher H., Lacourciere Y., Williams B., Davidai G. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press. Monit.* 2007; 12: 141–147.
21. Lacourciere Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multi-center, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 104–112.
22. Derosa G., Ragoni P.D., Mugellini A., Ciccarelli L., Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 457–464.
23. Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E., Ruilope L.M. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2004; 22: 837–846.
24. Lacourciere Y., Krzesinski J.-M., White W.B., Davidai G., Schumacher H. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press. Monit.* 2004; 9: 203–210 (abstract).
25. White W.B., Lacourciere Y., Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus losartan on the circadian variation of blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 347–353 (abstract).
26. Derosa G., Cicero A.F., Bertone G. i wsp. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1228–1236.
27. Fogari R., Preti P., Zoppi A. i wsp. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide combination versus nifedipine GITS on ambulatory blood pressure and sympathetic activation. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 577–583.
28. Lacourciere Y., Lenis J., Orchard R. i wsp. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press. Monit.* 1998; 3: 295–302.
29. Freytag F., Schelling A., Meinicke T., Deichsel G. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin. Ther.* 2001; 23: 108–123.
30. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1681–1691.
31. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a meta-analysis [correction published in *The Lancet* 2002; 359: 360]. *Lancet* 2001; 358: 1305–1315.
32. Teo K., Yusuf S., Sleight P. i wsp. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am. Heart J.* 2004; 148: 52–61.